

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **62-099361**  
 (43)Date of publication of application : **08.05.1987**

---

(51)Int.CI. **C07D231/54**  
**C07D405/12**  
**// A61K 31/415**  
**(C07D405/12**  
**C07D231:00**  
**C07D303:00 )**

---

(21)Application number : **60-239788** (71)Applicant : **MORISHITA SEIYAKU KK**  
 (22)Date of filing : **25.10.1985** (72)Inventor : **MATSUO YOSHIO**

**TAKEHARA HIROYUKI**  
**TANIMURA KENJIRO**  
**TAKAGI TAKASHI**  
**NISHIDA SEIJI**

---

**(54) INDENO(1,2-C)PYRAZOLE DERIVATIVE**

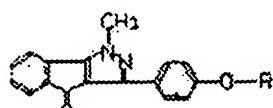
**(57)Abstract:**

NEW MATERIAL: The indeno[1,2-c]pyrazole derivative of formula [R is (branched)  $\geq 2$ C alkyl, epoxyalkyl, acyl or lower alkyl substituted with carboxyl, alkoxy carbonyl, carbamoyl, alkyl carbamoyl or dialkyl carbamoyl].

EXAMPLE: 1-Methyl-3-(4-isobutoxyphenyl)indeno[1,2-c]pyrazol-4-(1H)-one.

USE: Useful as a carcinostatic agent. It has tumor proliferation suppressing activity and is free from toxicity.

PREPARATION: The compound of formula I can be produced by using 1-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)indeno[1,2-c]pyrazol-4-(1H)-one as a raw material, converting the hydroxyl group to a metallic salt such as sodium salt and reacting with an acid anhydride, etc., in an inert solvent.



**LEGAL STATUS**

- [Date of request for examination]
- [Date of sending the examiner's decision of rejection]
- [Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]
- [Date of final disposal for application]
- [Patent number]
- [Date of registration]
- [Number of appeal against examiner's decision of rejection]
- [Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]
- [Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

**BEST AVAILABLE COPY**

## ⑯ 公開特許公報 (A)

昭62-99361

⑤Int.Cl.  
C 07 D 231/54  
405/12

識別記号

庁内整理番号

7166-4C  
7431-4C※

⑬公開 昭和62年(1987)5月8日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

④発明の名称 インデノ [1, 2-c] ピラゾール誘導体

②特 願 昭60-239788

②出 願 昭60(1985)10月25日

③発明者 松尾 純郎 滋賀県野洲郡野洲町大篠原1658番地 森下製薬株式会社薬理研究所内

③発明者 竹原 広幸 滋賀県野洲郡野洲町大篠原1658番地 森下製薬株式会社薬理研究所内

③発明者 谷村 健次郎 滋賀県野洲郡野洲町大篠原1658番地 森下製薬株式会社薬理研究所内

③発明者 高木 隆 滋賀県野洲郡野洲町大篠原1658番地 森下製薬株式会社薬理研究所内

④出願人 森下製薬株式会社

最終頁に続く

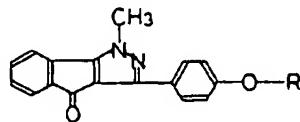
## 明細書

## 1. 発明の名称

インデノ [1, 2-c] ピラゾール誘導体

## 2. 特許請求の範囲

一般式



(式中、Rは分枝を有することもある炭素数2以上のアルキル基、エポキシアルキル基、アシル基、又はカルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基若しくはジアルキルカルバモイル基で置換された低級アルキル基を示す。)で表されるインデノ [1, 2-c] ピラゾール誘導体。

## 3. 発明の詳細な説明

## 〔産業上の利用分野〕

本発明は、有用な抗癌剤となり得る新規インデノピラゾール誘導体に関する。

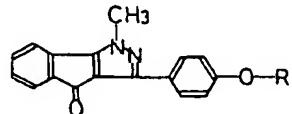
## 〔従来の技術及び問題点〕

本発明者らは、先に、本発明化合物の原料として使用の1-メチル-3-(4-ヒドロキシフェニル)インデノ [1, 2-c] ピラゾール-4-(1H)-オン(以下、化合物Iと略記)を含む一連のピラゾール誘導体が強力な抗癌作用を示し低毒性であること、とりわけ抗癌剤特有の骨髄抑制作用が弱いことを見出した(特開昭60-130521)。しかし、系統的な研究としてさらに有効且つ安全な薬物を探究する余地が残されていた。

## (問題点を解決するための手段)

そこで本発明者らは、先の研究で最も有力と判明した前記化合物Iの誘導体について観察研究した結果、所期の目的を達成する化合物を見出し、本発明を完成することができた。

すなわち、本発明は、より有用な抗癌剤を提供するための一般式



(式中、Rは分枝を有することもある炭素数2以上のアルキル基、エポキシアルキル基、アシル基、又はカルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基若しくはジアルキルカルバモイル基で置換された低級アルキル基を示す。)で表されるインデノ(1, 2-c)ビラゾール誘導体に関する。)

前記一般式中のRに同じ、「分枝を有することもある炭素数2以上のアルキル基」としては、エチル基、プロピル基、ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、ベンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基等が挙げられ、「エポキシアルキル基」としては、2, 3-エポキシプロピル基、2, 5-エポキシベンチル基等が挙げられ、「アシル基」としては、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、マロニル基、スクシニル基、グルタル基、さらに長鎖のバルミトイール基、ステアロイル基等が挙げられ、また「カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アルキ

ルカルバモイル基若しくはジアルキルカルバモイル基で置換された低級アルキル基」としては、カルボキシメチル基、エトキシカルボニルメチル基、カバモイルメチル基、エチルカルバモイルメチル基、ジエチルカルバモイルメチル基等を挙げることができる。

本発明化合物は、前記化合物Iを原料とし、常法にしたがって容易に製造できる。例えば、化合物Iの水酸基を一旦ナトリウム等の金属塩とした後、又は単に炭酸カリウムやビリジン等の塩基の共存下、前記Rに対応するアルキルハライド、酸ハライド若しくは酸無水物を不活性溶媒中で作用させればよい。

#### (実施例1)

化合物I 2.76 g (0.01モル)を、水酸化ナトリウム0.4 gを含む10 mlの水溶液に加えて完全に溶解した後、減圧にて水分を蒸発乾固した。この残渣にジメチルホルムアミド30 ml及びイソブチルプロミド1.6 g (0.012モル)を加え、100~110℃で30分加熱攪

拌した後、反応液を氷水中にあけ、析出した結晶を濾取しエタノールから再結晶して、融点130~132℃を示す1-メチル-3-(4-イソブチキシフェニル)インデノ(1, 2-c)ビラゾール-4-(1H)-オノの淡黄色針状品1.8 g (収率54.2%)を得た。Mass m/e: 332 (M<sup>+</sup>)。

#### (実施例2)

化合物I 2.76 g (0.01モル)に無水ビリジン50 mlを加え、次いでバルミトイールクロリド3.3 g (0.012モル)を加え50℃で3時間攪拌した。反応液を氷水中にあけ析出した結晶を濾取し、ベンゼン-イソプロピルエーテルから再結晶して融点94~97℃を示す1-メチル-3-(4-バルミトイールオキシフェニル)インデノ(1, 2-c)ビラゾール-4(1H)-オノの淡黄色粉末2.1 g (収率40.9%)を得た。Mass m/e: 514 (M<sup>+</sup>)。

#### (実施例3)

A) 化合物I 11.0 g (0.04モル)を

ジメチルホルムアミド100 mlに溶解し、カリウム*tert*-ブトキシド4.5 g (0.04モル)を加えた後、プロム酢酸エチル0.08 (0.044モル)を加え室温で5時間攪拌した。次いで反応液を氷水中にあけ、析出した結晶をジメチルホルムアミドとイソプロピルエーテルから再結晶して融点165~171℃を示す1-メチル-3-(4-エトキシカルボニルメトキシフェニル)インデノ(1, 2-c)ビラゾール-4(1H)-オノの淡黄色粉末6.5 g (収率45.1%)を得た。Mass m/e: 362 (M<sup>+</sup>)。

B) 前記A)の生成物3.6 g (0.01モル)に1%水酸化ナトリウム水溶液50 mlを加え50℃で4時間攪拌した。冷後、塩酸を加えて中和し、析出した結晶をジメチルホルムアミドとイソプロピルエーテルから再結晶して融点253~259℃を示す1-メチル-3-(4-カルボキシメトキシフェニル)インデノ(1, 2-c)ビラゾール-4(1H)-オノの淡黄色粉末6.5 g (収率53.9%)を得た。Mass m/e: 334

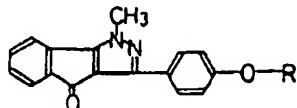
(M<sup>+</sup>).

(実施例4～18)

前記実施例に準拠して反応及び後処理を行って

第1表に記載の化合物を得た。

第1表



実施例	R	收率 (%)	融点 (°C)	Mass m/e (M <sup>+</sup> )
4	CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	59	172-176	304
5	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	45	138-140	318
6	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	51	145-147	332
7	CH <sub>3</sub> CH-CH <sub>2</sub>	28	150-152	332

8	CH <sub>3</sub> CHCO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	46	149-152	360
9	CH <sub>3</sub> CONH <sub>2</sub>	40	260-262	333
10	CH <sub>3</sub> CONHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	43	194-196	361
11	CH <sub>3</sub> CONH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	38	154-156	389
12	COCH <sub>3</sub>	65	220-224	318
13	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	53	162-164	332
14	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	60	169-170	346
15	CO(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	45	114-116	360
16	COCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	42	136-138	360

17	CO(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	38	172-173	360
18	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	31	158-161	390

## (発明の作用及び効果)

実施例1～18の化合物及び化合物1について、マウスに移植した同種腫瘍(ザルコーマ180)の増殖抑制作用に関する実験とラットを用いた急性毒性試験を行った結果、所期の目的通り腫瘍増殖抑制作用の強化及び／又は毒性の軽減が認められた。

特許出願人 森下製薬株式会社

第1頁の読み

⑥Int.Cl.<sup>4</sup> 識別記号 厅内整理番号  
// A 61 K 31/415 ADU  
(C 07 D 405/12  
231:00  
303:00)

⑦発明者 西田 誠司 滋賀県野洲郡野洲町大篠原1658番地 森下製薬株式会社薬  
理研究所内